

ENHANCED ENGLISH ABSTRACT FOR DE1811518

1 / 1 WPAT - ©The Thomson Corp.

Accession Nbr :

1966-37851F [00]

Title :

Naphthacene derivs anti-tumour

Derwent Classes :

B03

Patent Assignee :

(RHON) RHONE POULENC SA

Nbr of Patents :

14

Nbr of Countries :

11

Patent Number :

NL6816534	A 0	DW1968-00 *
BE-724531	A 0	DW1968-01
DE1811518	A 0	DW1968-01
FR1578734	A 0	DW1968-01
FR---7164	E 0	DW1968-01
IE6801451	A 0	DW1968-01
ZA6807772	A 0	DW1968-01
CA-831521	A 0	DW1970-01
CH-493512	A 0	DW1970-37
GB1212460	A 0	DW1970-45
US3627788	A 0	DW1972-03
JP73007428	B 0	DW1973-10
NL-157313	B 19780717	DW1978-31
DE1811518	B 19780907	DW1978-37

Priority Details :

1967FR-0130018 19671128

IPC s :

A61K-031/71 C07H-015/24

Abstract :

NL6816534 A

(A) Compounds of the general formula (I):

R¹ = O or N-

R3 = H, alkyl, alkanoyl, thioalkanoyl, aryl, aroyl, carbamoyl, thiocarbamoyl, or amidino; and R4 = H or, together with NR3, forms an N-alkyl substd. piperazine residue, in which the alkyl may be substd;

R2 = R5 - CH - CO- where R5 = H, alkyl, opt. substd. aminoalkyl, aryl, aralkyl, or a heterocyclic or heterocyclyl-alkyl group.

and R6 = H, or R5 and R6 = a (3-6C) alkylene residue.

R3 and R4 may be further substd. by acid or basic residues which improve the solubility of I.

(B) Salts of I.

Anti-tumour agents, active, e.g. against 21210 in mouse. Dose 2-20 mg/d.

Manual Codes :

CPI: B02-D B02-T B07-A02 B12-G07

Update Basic :

1968-00

Update Equivalents :

1968-01; 1970-01; 1970-37; 1970-45; 1972-03; 1973-10; 1978-31; 1978-37

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 c

C 07 d

A 61 k

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 o, 25

12 o, 6

30 h, 2/36

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 1811 518

Aktenzeichen: P 18 11 518.9

Anmeldetag: 28. November 1968

Offenlegungstag: 10. Juli 1969

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 28. November 1967

33

Land: Frankreich

31

Aktenzeichen: 130018

54

Bezeichnung: Neue Naphthacenderivate und ihre Herstellung

61

Zusatz zu: —

52

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Rhone-Poulenc S. A., Paris

Vertreter: Zumstein, Dr. Fritz; Assmann, Dipl.-Chem. Dr. rer. nat. Edith;
Koenigsberger, Dipl.-Chem. Dr. Robert;
Holzbauer, Dipl.-Phys. Robert; Patentanwälte, 8000 München

72

Als Erfinder benannt: Bouchaudon, Jean, Morsang-sur-Orge, Essonne;
Jolles, Georges, Scéaux, Hauts-de-Seine (Frankreich)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 1811518

ORIGINAL INSPECTED

6. 69 909 828/1690

9/120

Dr. F. Zumstein - Dr. E. Assmann
Dr. R. Koenigsberger
Dipl. Phys. R. Holzbauer
Patentanwölfe
München 2, Bräuhäusstraße 4/III

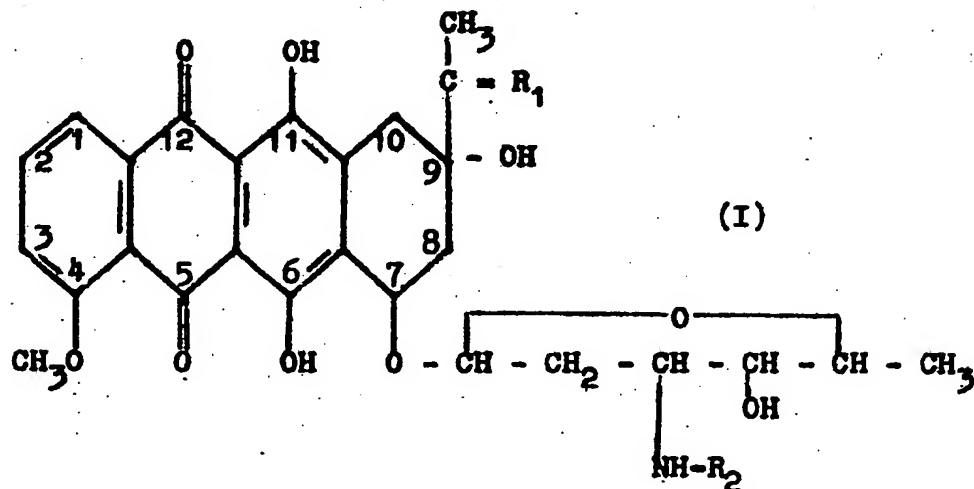
1811518

SG 3231

RHONE-POULENC S.A., Paris / Frankreich

Neue Naphthacenderivate und ihre Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Naphthacenderivate
der allgemeinen Formel

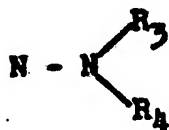


sowie deren Salze und deren quaternäre Ammoniumderivate, die
Herstellung dieser Verbindungen und die pharmazeutischen Zusam-
mensetzungen, die sie in Form der Basen, Säuren, Salze oder
quaternären Ammoniumderivate enthalten.

909828/1690

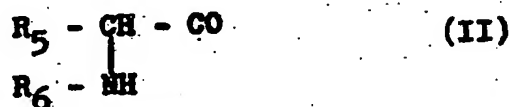
In der obigen Formel I bedeutet

R_1 ein Sauerstoffatom oder einen Rest der Formel



wobei R_3 ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Alkanoyl-, Thioalkanoyl-, Aryl-, Aroyl-, Carbamoyl-, Thiocarbamoyl- oder Amidinorest darstellt, wobei diese Reste gegebenenfalls wie im folgenden angegeben substituiert sein können, und R_4 ein Wasserstoffatom bedeutet oder zusammen mit R_3 und dem an ihm gebundenen Stickstoffatom einen Piperazinring bildet, dessen zweites Stickstoffatom durch einen Alkylrest substituiert ist, der seinerseits gegebenenfalls wie nachfolgend angegeben substituiert sein kann, und

R_2 einen Rest der allgemeinen Formel

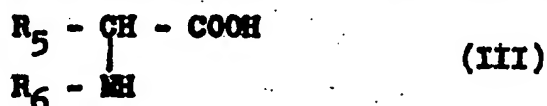


in der R_5 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, einen Aminoalkylrest, dessen Aminogruppe gegebenenfalls substituiert sein kann, einen Arylrest, einen Aralkylrest, einen Heterocyclylrest oder einen Heterocyclylalkylrest bedeutet und R_6 ein Wasserstoffatom darstellt oder zusammen mit R_5 einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bildet.

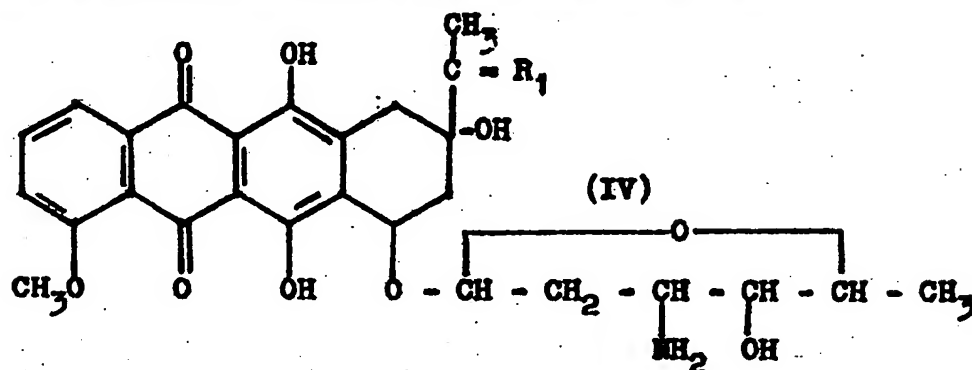
Die an den Resten R_3 und R_4 vorhandenen Substituenten sind vorzugsweise Substituenten mit saurem oder basischem Charakter, die die Löslichkeit der Produkte der allgemeinen Formel I zu verbessern vermögen. Als bevorzugte Gruppen kann man insbesondere die quaternären Ammoniumgruppen und die Sulfonsäuregruppen oder die Reste von Aminosäuren und Peptiden nennen.

Erfindungsgemäß können die Produkte der allgemeinen Formel I nach den folgenden Methoden hergestellt werden:

1. Durch Umsetzung einer Aminosäure der allgemeinen Formel



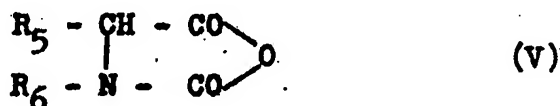
mit einem Naphthacenderivat der allgemeinen Formel



in der R_1 die oben angegebene Bedeutung besitzt, nach allen bekannten in der Peptidchemie angewendeten Methoden.

In allen diesen Verfahren ist es besonders vorteilhaft, die Aminfunktion zu schützen und die Carboxylgruppe der Aminosäure der allgemeinen Formel III zu aktivieren.

a) Man kann beispielsweise gleichzeitig den Schutz der Aminfunktion und die Aktivierung der Carboxylgruppe vornehmen, indem man ein N-Carboxyanhydrid der allgemeinen Formel



in der R_5 und R_6 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, durch Umsetzung von Phosgen mit der Aminosäure der allgemeinen Formel III herstellt.

Die Kondensation des Produkts der allgemeinen Formel IV mit dem Produkt der allgemeinen Formel V erfolgt im allgemeinen in wässrigem oder wässrig-organischem auf einen pH-Wert zwischen 8 und 11 abgepuffertem Medium bei einer Temperatur in der Nähe von 0°C.

b) Man kann auch die Aminfunktion oder die Aminfunktionen der Aminosäure der allgemeinen Formel III schützen und dann die Säurefunktion aktivieren.

Die Schutzgruppen der Aminfunktion oder der Aminfunktionen können gegebenenfalls später durch Arbeitsgänge, die den Rest des Moleküls nicht beeinflussen, entfernt werden. Vorzugsweise ist die Schutzgruppe ein Trityl- oder tert.-Butyloxycarbonylrest, den man in verdünntem saurem Medium entfernen kann.

Falls die Aminosäure mehrere Aminfunktionen aufweist, kann unter gewissen Bedingungen eine selektive Entfernung der Schutzgruppe der Aminfunktion in α -Stellung zur Carbonylgruppe, die labiler als die Schutzgruppen der anderen Aminfunktionen ist, stattfinden.

Die Säurefunktion kann durch Veresterung mit Hydroxylverbindungen, wie beispielsweise N-Hydroxysuccinimid, p-Nitrophenol, 2,4,5-Trichlorphenol oder 4-Hydroxypiperidin, aktiviert werden. Dieser aktivierte Ester kann gegebenenfalls in situ hergestellt werden.

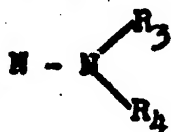
Unter diesen Bedingungen erfolgt die Kondensationsreaktion der aktivierten und geschützten Aminosäure mit einem Produkt der allgemeinen Formel IV in einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Essigsäureäthylester oder Dimethylformamid, in Anwesenheit eines Carbodiimids, wie beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid, bei einer Temperatur zwischen -15 und +25°C, gege-

benenfalls in Anwesenheit einer organischen Base, wie beispielsweise Triäthylamin.

c) Man kann auch eine Aminosäure der allgemeinen Formel III, deren Aminfunktionen gegebenenfalls wie oben angegeben geschützt sind, mit einem Produkt der allgemeinen Formel IV in einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Essigsäureäthylester, Dimethylformamid, Acetonitril oder Methylenchlorid, bei einer Temperatur zwischen 0 und 30°C in Anwesenheit eines Carbodiimids, wie beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid, kondensieren.

Das als Ausgangssubstanz verwendete Naphthacenderivat der Formel IV, für welches R_1 ein Sauerstoffatom darstellt, ist das mit der Nummer 13 057 R.P. bezeichnete Antibiotikum, das den Namen Daunorubicin erhalten hat. Seine Herstellung und seine physikalisch-chemischen Eigenschaften sind in der belgischen Patentschrift 632 391 (Beispiele 6 und 7) beschrieben. Es wurde inzwischen festgestellt, daß dieses Antibiotikum der Formel IV (R_1 = Sauerstoff) entspricht.

Die als Ausgangssubstanzen verwendeten Naphthacenderivate der allgemeinen Formel IV, zu welcher R_1 einen Rest



bedeutet, worin R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, werden durch Umsetzung eines Produkts der allgemeinen Formel



mit dem Daunorubicin nach den üblichen Methoden der Überführung von Ketonen in ihre funktionellen Derivate erhalten.

2. Zur Herstellung der Produkte der allgemeinen Formel I, für welche R_1 einen Rest



(worin R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen) bedeutet und R_2 die oben angegebene Bedeutung besitzt, durch Umsetzung eines Produkts der allgemeinen Formel VI mit einem Produkt der allgemeinen Formel I, für welches R_2 die oben angegebene Bedeutung besitzt und R_1 ein Sauerstoffatom darstellt, nach den üblichen Methoden zur Überführung von Ketonen in ihre funktionellen Derivate.

Man arbeitet vorzugsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise einem Alkohol (z.B. Äthanol) oder Dimethylformamid, unter schwachem Erhitzen des Reaktionsmediums.

Die erfindungsgemäß hergestellten neuen Produkte können gegebenenfalls in Additionssalze mit Säuren oder mit stickstoffhaltigen Basen, in Metallsalze oder in quaternäre Ammoniumderivate übergeführt werden.

Die Salze können durch Umsetzung der neuen Verbindungen mit Säuren oder Basen in geeigneten Lösungsmitteln erhalten werden. Als organische Lösungsmittel verwendet man beispielsweise Alkohole, Äther, Ketone oder chlorierte Lösungsmittel. Das gebildete Salz fällt, gegebenenfalls nach Einengen seiner Lösung, aus und wird durch Filtrieren oder Dekantieren abgetrennt.

Die quaternären Ammoniumderivate können durch Umsetzung der neuen Verbindungen mit Estern, gegebenenfalls in einem

organischen Lösungsmittel, bei gewöhnlicher Temperatur oder rascher durch schwaches Erhitzen erhalten werden.

Die neuen Naphthacenderivate der allgemeinen Formel I sowie ihre Salze und quaternären Ammoniumderivate besitzen interessante antitumorale Eigenschaften und weisen eine geringe Toxizität auf.

Sie haben sich als besonders wirksam gegen Leukämie L 1210 bei der Maus (intraperitoneale Verabreichung) erwiesen.

Die Versuche wurden mit 1 Monat alten, 18 bis 20 g wiegenden Mäusen durchgeführt, die auf intraperitonealem Wege mit 10^3 Zellen von Leukämie L 1210 geimpft waren und mit täglichen Dosen zwischen 0,5 und 5 mg/kg i.p. behandelt wurden.

Zum therapeutischen Gebrauch kann man die erfindungsgemäßen neuen Naphthacenderivate entweder in freier Form oder in Form von pharmazeutisch verwendbaren, d.h. bei den Gebrauchsdosen nicht toxischen Salzen und quaternären Ammoniumderivaten verwenden.

Als Beispiele für pharmazeutisch verwendbare Salze kann man die Salze von Mineralsäuren (wie beispielsweise die Hydrochloride, Sulfate, Nitrate, Phosphate) oder von organischen Säuren (wie beispielsweise die Acetate, Propionate, Succinate, Benzoate, Fumarate, Maleinate, Tartrate, Theophyllinacetate, Salicylate, Phenolphthalinate, Methylen-bis- β -oxynaphthoate), Metallsalze (wie beispielsweise die Natriumsalze) oder die Salze mit stickstoffhaltigen Basen nennen.

Als Beispiele für pharmazeutisch verwendbare quaternäre Ammoniumderivate kann man die Derivate von anorganischen oder organischen Estern, wie beispielsweise die Chlor-, Brom-

oder Jodmethyle, -äthyle, -allyle oder -benzyle, die Methyl- oder Äthylsulfate, die Benzolsulfonate oder Substitutionsderivate dieser Verbindungen, nennen.

Die medizinischen Zusammensetzungen, die zumindest ein Produkt der Formel I in freier Form oder in Form von Salzen oder quaternären Ammoniumderivaten in reiner Form oder in Anwesenheit eines Verdünnungs- oder Umhüllungsmittels enthalten, stellen einen weiteren Gegenstand der Erfindung dar. In der Humantherapie kann der Mengenanteil an wirksamem Produkt je nach der gewünschten therapeutischen Wirkung variieren. Bei intravenöser Verabreichung liegt die Gebrauchsdosis im allgemeinen zwischen 2 und 20 mg/kg je Tag für einen Erwachsenen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

Für die Produkte der allgemeinen Formel I, für welche R₁ ein Sauerstoffatom bedeutet, wird die Nomenklatur vereinfacht, indem

" 4-Methoxy-5,12-dioxo-6,9,11-trihydroxy-7-[2,3,6-O-tridesoxy-3-N-"Substituent"-amino-L-lyxohexosyl-(1)]-9-acetyl-5,7,8,9,10,12-hexahydronaphthacen"

durch "N-"Substituent"-daunorubicin"

ersetzt wird.

Beispiel 1

Man löst 0,5 g Daunorubicin-hydrochlorid in 100 ccm einer auf pH 10 gepufferten Lösung, deren Zusammensetzung je Liter die folgende ist:

Borsäure	6,184 g
Kaliumchlorid	7,456 g
1n-Natronlauge	88 ccm
destilliertes Wasser	ad 1 l

Man stellt den pH-Wert der so erhaltenen Daunorubicin-Lösung durch Zugabe von 1n-Natronlauge auf 10,2 ein und kühlt dann auf 0°C ab. Man rührt die Lösung unter Stickstoffatmosphäre sehr kräftig und setzt 0,001 Mol L-Leucin-N-carboxyanhydrid in auf -10°C abgekühlter Lösung in 5 ccm Aceton zu. Man rührt kräftig bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre während 5 Minuten. Man stellt anschließend den pH-Wert mit 1n-Schwefelsäure auf etwa 3,5 ein, rührt 15 Minuten und stellt dann mit 1n-Natronlauge einen pH-Wert von 7 ein.

Die Lyophilisation der so erhaltenen Lösung liefert ein rotes Pulver, das in 20 ccm eines Methanol-1,2-Dichloräthangemischs (1:1 Volumina) gelöst wird. Man filtriert die Lösung über 45 g Silicagel, das in einer Sküle mit einem Innendurchmesser von 20 mm enthalten ist. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck (20 mm Hg) bei 50°C zur Trockne eingedampft, in Wasser aufgenommen und dann lyophilisiert.

Das erhaltene Pulver wird in 3 ccm eines Methanol-1,2-Dichloräthan-Gemischs (6:4 Volumina) gelöst und die Lösung in einer Sküle von 17 mm Durchmesser, die 40 g Silicagel enthält, chromatographiert. Die mit Hilfe eines Methanol-1,2-Dichloräthan-Gemischs (7:3 Volumina) eluierte Fraktion enthält das

chromatographisch reine N-L-Leucyl-daunorubicin.

Das durch Einengen unter vermindertem Druck bis zur Trockne erhaltene N-L-Leucyl-daunorubicin wird in Wasser, das 1 Äquivalent Chlorwasserstoffsäure enthält, gelöst. Die so erhaltene Lösung wird lyophilisiert. Man erhält so 0,3 g N-L-Leucyl-daunorubicin-hydrochlorid.

N : 4,15% (Theorie: 4,13%)

Rf = 0,74 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

Beispiel 2

Man löst 1,39 g Daunorubicin-hydrochlorid in 40 ccm Dimethylformamid. Man setzt 0,344 ccm Triäthylamin und 1,25 g N-Trityl-D-leucinat von N-Hydroxysuccinimid, das durch Kondensation von N-Trityl-D-leucin mit N-Hydroxysuccinimid in Anwesenheit von Dicyclohexylcarbodiimid in einem Gemisch von Essigsäure-äthylester-Dioxan hergestellt ist, zu. Man rührt 24 Stunden bei 20°C. Man engt unter vermindertem Druck (0,3 mm Hg) bei 50°C bis zur Trockne ein. Man nimmt den erhaltenen Rückstand in einem Gemisch von 1,2-Dichloräthan und Methanol (95:5 Volumina) auf. Man filtriert die Lösung über 120 g Silicagel in einer Säule von 2 cm Durchmesser. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck (20 mm Hg) bei 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält so 1,75 g N-Trityl-D-leucyl-daunorubicin.

Rf = 0,90 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

Dieses Produkt wird in 100 ccm 75%-iger Essigsäure aufgenommen. Man rührt eine Stunde bei 20°C. Dann kühlt man das Reaktionsmedium auf 0°C ab und stellt den pH-Wert durch Zugabe von konzentriertem Ammoniak (15n) auf 7 ein. Man filtriert das unlösliche Material ab, das reichlich mit destilliertem Wasser gewaschen wird. Man lyophilisiert das Filtrat und erhält 1,12 g N-D-Leucyl-daunorubicin in einer Ausbeute von 71%.

N = 4,7% (Theorie: 4,37%)

Rf = 0,70 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

Beispiel 3

Man arbeitet wie in Beispiel 1, geht jedoch von 2,2 g Daunorubicin-hydrochlorid, 500 ccm gepufferter Lösung, 0,691 g D-Leucin-N-carboxyanhydrid und 25 ccm Aceton aus und erhält so 200 mg N-D-Leucyl-daunorubicin-hydrochlorid.
Rf = 0,70 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

Beispiel 4

Man löst 100 mg Daunorubicin-hydrochlorid in 3 ccm Dimethylformamid. Man setzt 0,025 ccm Triäthylamin und 95 mg Trityl-L-phenylalaninat von N-Hydroxysuccinimid, das durch Kondensation von Trityl-L-phenylalanin mit N-Hydroxysuccinimid in Anwesenheit von Dicyclohexylcarbodiimid in Dioxan hergestellt ist, zu.

Durch Weiterarbeiten wie in Beispiel 2 angegeben erhält man nacheinander:

181 mg N-Trityl-L-phenylalanyldaunorubicin

Rf = 0,90 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)]

und

77 mg N-L-Phenylalanyldaunorubicin-hydrochlorid

N = 3,8% (Theorie = 3,93%)

Rf = 0,83 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

Beispiel 5

Man löst 100 mg Daunorubicin-hydrochlorid und 129 mg Diäthylamin-ditrityl-L-lysinat in 4 ccm Dimethylformamid.

Man setzt 27 mg N-Hydroxysuccinimid zu. Man kühlt auf 0°C und setzt dann 38 mg Dicyclohexylcarbodiimid zu. Man rührt 4 Stunden bei 0°C und dann 20 Stunden bei 20°C. Man entfernt eine geringe Menge an unlöslichem Material durch Filtrieren. Man engt unter vermindertem Druck (0,3 mm Hg) bei 50°C zur Trockne ein. Man nimmt den erhaltenen Rückstand in einem Gemisch von 1,2-Dichloräthan und Methanol (95: 5 Volumina) auf. Man filtriert die Lösung über 12 g Silicagel, das sich in einer Sküle mit einem Durchmesser von 12 mm befindet. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck (20 mm Hg) bei 50°C zur Trockne eingengt. Man erhält 130 mg N-Ditrityl-L-lysyl-daunorubicin.
 Rf = 0,85 [Silicagel;Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

Der erhaltene Rückstand wird in 10 ccm 75%-iger Essigsäure aufgenommen. Man rührt eine Stunde bei 20°C. Dann kühlt man das Reaktionsgemisch auf 0°C ab und stellt den pH-Wert durch Zugabe von konzentriertem Ammoniak (15n) auf 7 ein. Man filtriert das unlösliche Material ab, das reichlich mit destilliertem Wasser gewaschen wird, und nimmt es dann in einem Gemisch von 25 ccm destilliertem Wasser und 2,5 ^{ccm} ml 0,1n-Salzsäure auf. Man entfernt unlösliches Material durch Filtrieren und lyophilisiert dann das Filtrat.

Man erhält 60 mg N-(N{-Trityl-L-lysyl)-daunorubicin-dihydrochlorid.

N = 3,9% (Theorie = 4,32%)

Rf = 0,77 [Silicagel;Methanol-1,2-Dichloräthan(1:1 Volumina)].

Beispiel 6

Man arbeitet wie in Beispiel 1, geht jedoch von 2 g Daunorubicin-hydrochlorid, 500 ccm Pufferlösung, 0,690 g L-Phenyl-

glycin-N-carboxyanhydrid und 15 ccm Dioxan aus und erhält so 550 mg N-L-Phenylglycyldaunorubicin-hydrochlorid.

N = 3,85% (Theorie = 4,01%)

Rf = 0,84 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

Beispiel 7

Man löst 0,53 g N-L-Leucyldaunorubicin-hydrochlorid in 60 ccm Äthylalkohol mit einem Gehalt von 2,5% Essigsäure. Man setzt 0,072 g Thiosemicarbazid zu und erhitzt dann 4 Stunden unter Rühren bei 40°C. Man rührt anschließend 13 Stunden bei 20°C. Man engt unter vermindertem Druck (20 mm Hg) bei 45°C zur Trockne ein. Man nimmt den trockenen Rückstand in 100 ccm destilliertem Wasser auf. Dann lyophilisiert man die erhaltene Lösung.

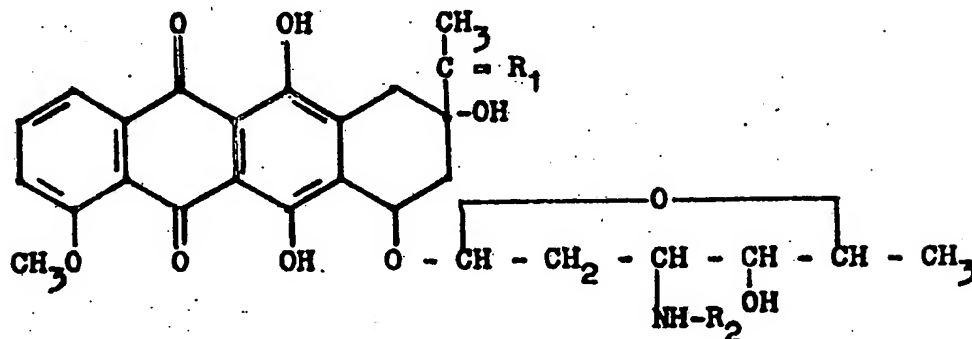
Man erhält so 0,555 g 4-Methoxy-5,12-dioxo-6,9,11-trihydroxy-7-[2,3,6-O-tridesoxy-3-N-L-leucylamino-L-lyxohexosyl-(1)]-9-(1-thiosemicarbazono-Äthyl)-5,7,8,9,10,12-hexahydronaphtacen-hydrochlorid.

N = 9,3% (Theorie = 9,33%)

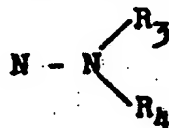
Rf = 0,70 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Neue Naphthacenderivate der allgemeinen Formel



in der R_1 ein Sauerstoffatom oder einen Rest der Formel



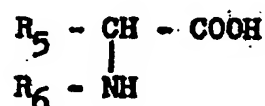
bedeutet, wobei R_3 ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Alkanoyl-, Thioalkanoyl-, Aryl-, Aroyl-, Carbamoyl-, Thio-carbamoyl- oder Amidinorest darstellt, wobei diese Reste gegebenenfalls substituiert sein können, und R_4 ein Wasserstoffatom darstellt oder zusammen mit R_3 und dem an ihm gebundenen Stickstoffatom einen Piperazinring bildet, dessen zweites Stickstoffatom durch einen gegebenenfalls substituierten Alkylrest substituiert sein kann, und R_2 einen Rest der allgemeinen Formel



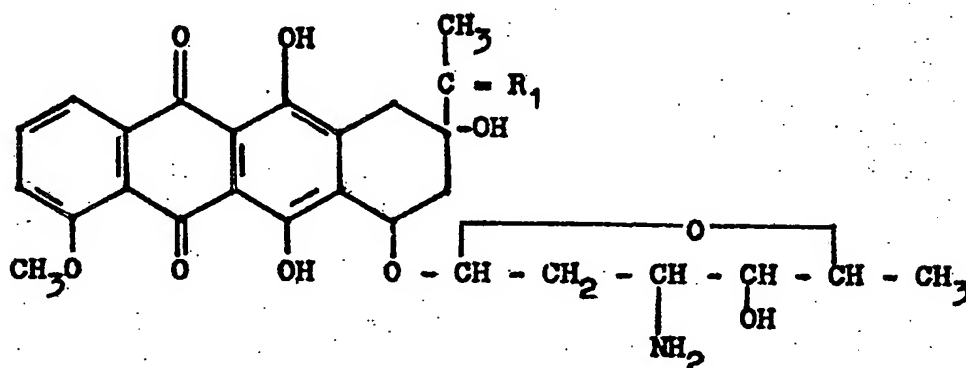
darstellt, in welcher R_5 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, einen Aminoalkylrest, dessen Aminogruppe gegebenenfalls substituiert sein kann, einen Arylrest, einen

Aralkylrest, einen Heterocyclylrest oder einen Heterocyclylalkylrest bedeutet und R_6 ein Wasserstoffatom darstellt oder zusammen mit R_5 einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bildet, sowie deren Salze und quaternären Ammoniumderivate.

2. Verfahren zur Herstellung der Produkte nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Aminosäure der allgemeinen Formel

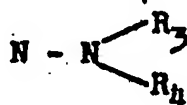


in der R_5 und R_6 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, oder eines ihrer Derivate mit einem Naphthacenderivat der allgemeinen Formel

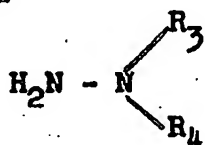


in der R_1 die oben angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt und gegebenenfalls die erhaltenen Produkte in Salze oder quaternäre Ammoniumderivate überführt.

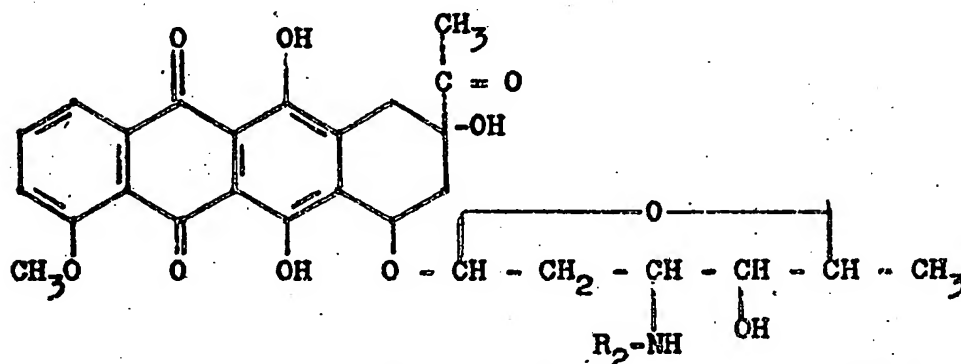
3. Abänderung des Verfahrens zur Herstellung der Produkte nach Anspruch 1, für welche R_1 einen Rest der Formel



in der R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, darstellt und R_2 die oben angegebene Bedeutung besitzt, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Produkt der allgemeinen Formel



in der R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Naphthacenderivat der allgemeinen Formel



in der R_2 die oben angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt und gegebenenfalls die erhaltenen Produkte in Salze oder quaternäre Ammoniumderivate überführt.

4. Pharmazeutische Zusammensetzungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an zumindest einem der Produkte nach Anspruch 1 als Wirksubstanz.

BAD ORIGINAL

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.